

С.Д.ФАЗЫЛОВ, А.НУХУЛЫ, А.В.БОЛДАШЕВСКИЙ, Г.М.ИСАБАЕВА

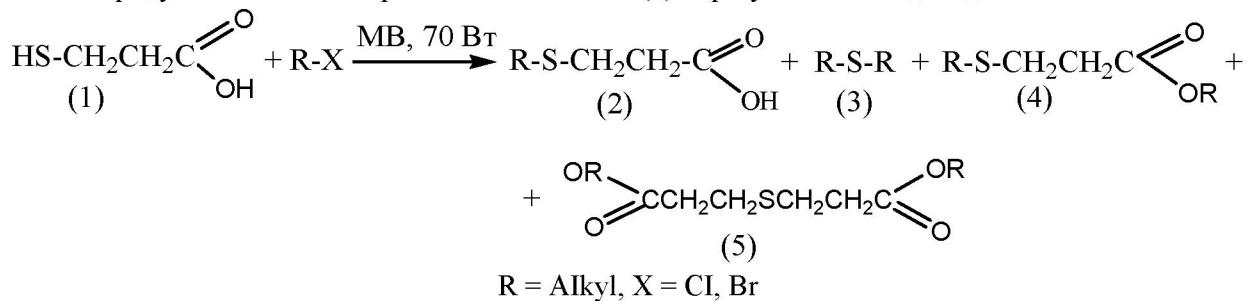
ИЗУЧЕНИЕ СИНТЕЗА 3-АЛКИЛТИОПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ В УСЛОВИЯХ МИКРОВОЛНОВОЙ АКТИВАЦИИ

Институт органического синтеза и углехимии РК, Караганда

Приведены результаты изучения образования тиоэфирной группы в реакциях алкилирования 3-меркаптопропионовых кислот в условиях микроволнового облучения. Показано, что микроволновая активация может быть успешно применена для получения тиоэфиров из соответствующих кислот.

Тиоли и его производные широко используются в химической промышленности: в синтезе лекарственных средств, пестицидов, красителей, стабилизаторов полимеров, используются как антибактериальные и радиопротекторные средства, антиоксиданты, компоненты отдушек в пищевой промышленности и парфюмерии. Меркаптогруппа входит в состав многих природные соединений растительного и животного происхождения (глутатион, цистеин, метионин, липоевая кислота и др.). Большая группа радиопротекторных препаратов относится к аминотиоловому классу соединений и близким к ним веществам, содержащим серу (тиоловые группы) [1-4]. Систематическое исследование реакционной способности тиоловых соединений открывает широкие возможности для поиска путей и методов синтеза их новых производных.

Тиолы и сульфиды, будучи мягкими основаниями по Пирсону, проявляют высокое сродство к атому углерода с пониженной электронной плотностью. К тому же они не образуют прочных водородных связей с протонными растворителями, и их неподеленные пары электронов доступны для взаимодействия с органическими реагентами. Эти две причины обуславливают высокую нуклеофильность тиолов (и особенно тиолят-ионов), а также сульфидов, реакции которых с электрофильными реагентами протекают относительно в мягких условиях с хорошими выходами [1-3]. В настоящей работе приведены результаты изучения образования тиоэфирной группы при использовании тиоловых соединений различной структуры в реакциях алкилирования 3-меркаптопропионовой кислоты в условиях микроволнового облучения (МВ) [5]. Микроволновому облучению подвергалась реакционная смесь спиртового раствора 3-меркаптопропионовой кислоты с алкилгалогенами (пропил- и бутилхлориды) в присутствии двух эквивалентов гидроксида натрия. Реакция проводилась при мощности облучения 70-300 Вт и времени реакции от 5 до 30 мин, при этом температура раствора придерживалась в интервале 80-90°C. Как показали результаты анализа реакционной среды, в оптимальных условиях (МВО 70 Вт, время реакции 12-15 мин) основной продукт - 3-алкилтиопропионовая кислота (2) образуется с выходом до 83-93%.



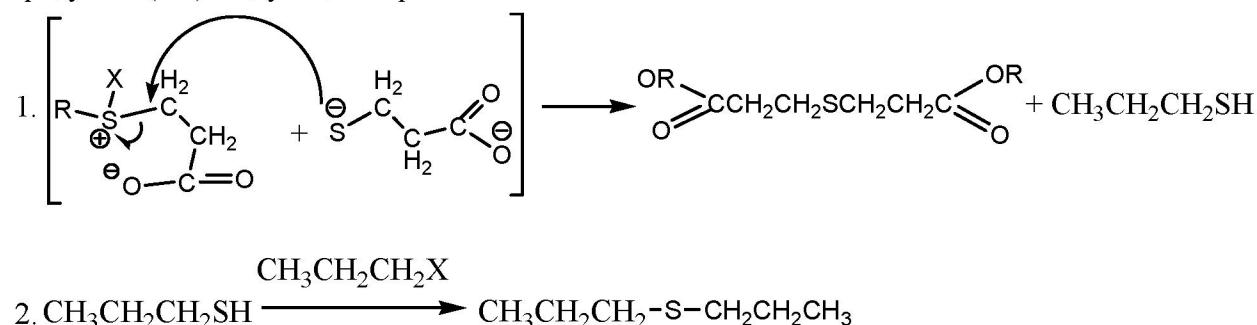
По данным газо-жидкостной хроматографии, в реакционной среде наблюдается также образование небольшого количества (до 6-10%) ряда побочных продуктов реакции. Например, при взаимодействии 3-меркаптопропионовой кислоты с бутилхлоридом, среди продуктов реакции обнаруживается присутствие дибутилсульфида (3), бутилового эфира S-бутилпропионовой кислоты (4) и бис-бутиловых эфиров S-пропионовой кислоты (5). Повышение температуры реакционной среды путем замены спиртовой среды на тетрагидрофуран и диметилсульфоксид, а также увеличение продолжительности и мощности облучения, не приводили к большему повышению выхода основ-

ногого продукта реакции. В среде диметилсульфоксида наблюдается большее количество диалкилсульфидных соединений или дисульфидов [6].

С учетом данных анализа можно представить следующую схему реакции алкилирования 3-меркаптопропионовой кислоты.

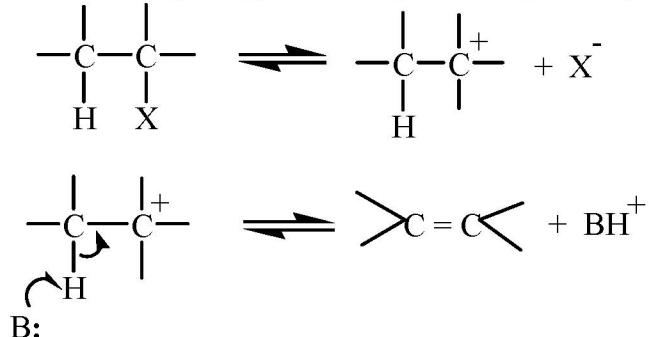
Использование в качестве алкилирующего агента алкилбромида, по сравнению с алкилхлоридом, приводит к образованию большего количества побочных продуктов. Как известно [1,6], легкость протекания реакции нуклеофильного замещения по механизму S_N2 обусловлена относительной стабильностью уходящей группы, и реакции нуклеофильного замещения осуществляются в том случае, если уходящая группа стабильнее вступающего нуклеофила. С учетом прочности и поляризуемости связей углерод-галоген и стабильности уходящего аниона для проведения реакции нуклеофильного замещения обычно предпочтительным является иод- и бромзамещенные субстраты, но бывают и исключения. Кроме того, алкил хлорида, обладая большим дипольным моментом (1.94 D), чем алкилбромиды, должны лучше поглощать микроволновое излучение. Эти особенности в реакционных способностях субстратов, видимо, и объясняет характер образования побочных продуктов в изучаемых реакциях.

На основании анализа полученных продуктов реакции тиоалкилирования 3-меркаптопропионовой кислоты (2) можно попытаться представить схему образования побочных продуктов (4-7) следующим образом:



Следует отметить, что в реакции взаимодействия *трет*-бутил хлорида с 3-меркаптопропионовой кислотой основным продуктом был не *трет*-бутилтиоэфир, а *изо*-бутилтиопропионовая кислота (3). Очевидно, что в данном случае реакция идет не по механизму S_N2 , а по S_N1 . Реакция по механизму S_N1 не является согласованным процессом и включает несколько стадий. На первой медленной стадии, лимитирующей процесс, в целом происходит ионизация субстрата (*трет*-бутил хлорида) с образованием карбкатиона. На второй стадии карбкатион быстро реагирует с нуклеофилем и после отщепления протона превращается в конечный продукт [6].

В рассматриваемой реакции с *трет*-бутил хлоридом образование *изо*-бутилтиопропионовой кислоты (3) можно объяснить тем, что для реакций, протекающих по механизму S_N1 , часто характерно изменение углеродного скелета (перегруппировка карбкатиона) в процессе реакции. Вероятнее всего, *трет*-бутил хлорид в основной среде образует элиминирующий продукт - 2-метилпропен, который впоследствии реагирует с молекулой 3-меркаптопропионовой кислоты (2).



Экспериментальная часть

ИК-спектры синтезированных соединений записаны на спектрометре AVATAR-320 фирмы NICOLET в таблетках с KBr, ЯМР-¹Н-спектры записаны на спектрометре Bruker AC-300 с рабочей частотой 300 МГц в растворах ДМСО-d₆, CDCl₃, внутренний стандарт – ТМС (погрешность измерений ±0,1-0,2 м.д.). Хроматографический анализ проведен на хроматографе GC-9A Shimadzu (кварцевая капиллярная колонка длиной 25 м, неподвижная фаза – OV-101). Микроволновое облучение проводилось в микроволновой печи марки Samsung CE118KF (2450МГц). Данные элементного анализа веществ (2-8) соответствуют вычисленным значениям. Ход всех реакций и индивидуальность соединений контролировали с помощью тонкослойной хроматографии на стандартных пластинах «Silufol UV-254», пятна проявляли парами йода.

Общая методика синтеза 3-алкилтиопропионовых кислот (2-4). В колбу объемом 50 мл поместили смесь 3-меркаптопропионовой кислоты (0.5 г, 4,7 ммоль), алкилгалогенида (1.1 эквивалент), NaOH (0,4 г, 9,5 ммоль) в абсолютном этаноле. Реакционная смесь подвергалась микроволновой активации при различных мощностях и времени облучения. После окончания реакции к реакционной смеси была добавлена 20 мл 1M раствора HCl, после чего продукты реакции несколько раз экстрагировались этилацетатом. Объединенную органическую часть этилацетатного раствора сушили (Na₂SO₄), отгоняли растворитель, продукты реакции очищали путем колоночной хроматографии (SiO₂).

3-Пропилтио-пропионовая кислота. Масло с желтоватым оттенком, выход 88%. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3470 (ОН), 1720 (C=O), 720-550 (C-S). ЯМР-¹Н-спектр, δ, м.д. (CDCl₃): 1.0 т (3Н, J 7.2 Гц); 1,55 м (2Н, CH₃CH₂, J 7.1 Гц); 2,48 т (2Н, CH₃CH₂CH₂S, J 7.3 Гц); 2,85-2.65 м (4Н, SCH₂CH₂CO), 10.90 с (1Н, OH). Найдено, %: C 48,02; H 8,03; N 21,54. C₆H₁₂O₂S. Вычислен %: C 47,97; H 8,11; S 21,62.

3-Бутилтио-пропионовая кислота. Масло с желтоватым оттенком, выход 78%. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3510 (ОН), 1730 (C=O), 720-550 (C-S). ЯМР-¹Н-спектр, δ, м.д. (CDCl₃): 0.90 т (3Н, CH₃, J 7.0 Гц); 1.70-1.40 м, (4Н, CH₃CH₂CH₂); 2.50 т (2Н, (CH₂)₂CH₂S, J 7.2 Гц); 2.7-2.5 м (4Н, SCH₂CH₂CO); 10.70 с (1Н, OH). Найдено, %: C 51,92; H 8,70; N 19,68. C₇H₁₄O₂S. Вычислен %: C 51,85; H 8,64; N 19,75.

3-Изопропилтио-пропионовая кислота. Масло с желтоватым оттенком, выход 91%. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3460 (ОН), 1720 (C=O), 720-550 (C-S). ЯМР-¹Н-спектр, δ, м.д. (CDCl₃): 1.22 д (6Н, 2CH₃, J 6.5 Гц); 2.8-2.5 м (4Н, SCH₂CH₂CO); 2.93 (1Н, CHS, J 6.5 Гц); 11.43 с (1Н, OH). Найден %: 47,91; H 8,06; N 21,58. C₆H₁₂O₂S. Вычислен %: 47,97; H 8,11; S 21,62.

3-Изобутилтио-пропионовая кислота. Масло с желтоватым оттенком, выход 84%. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3450 (ОН), 1710 (C=O), 720-550 (C-S). ЯМР-¹Н-спектр, δ, м.д. (CDCl₃): 1.02 д (6Н, 2CH₃, J 6.4 Гц); 1.83 м (1Н, CH, J 6.5 Гц); 2.45 д (2Н, CHCH₂S, J 6.6 Гц); 2.8-2.5 м (4Н, SCH₂CH₂CO); 11.55 с (1Н, OH). Найден %: C 51,89; H 8,59; N 19,70. C₇H₁₄O₂S. Вычислен %: C 51,85; H 8,64; N 19,75.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванский В.И. Химия гетероциклических соединений. –М.:Химия, 1982. – 750с.
2. Джоуль Дж., Милис К. Химия гетероциклических соединений / пер. с англ.. – М.:Мир, 2004. – 728с.
3. Гудман М., Морхауз Ф. Органические молекулы в действии. М.: Мир, 1977. -335 с
4. Пожарский А.Ф. Гетероциклические соединения в биологии и медицине. // Соросовский образовательный журнал. – 1996. - №3. – С.56
5. Фазылов С.Д., Хрусталев Д.П., Мулдахметов З.М., Болдашевский А.В. Реакции органического синтеза в условиях микроволнового облучения. – Караганда-Павлодар, 2010. – 324с.
6. Органическая химия: Учебник для вузов: в 2 кн./ Под ред Н.А.Тюкавкиной. –М.: Дрофа, 2002. -640с.

С.Д.Фазылов, А.Нұхұлы, А.В.Болдашевский, Г.М.Исабаева

МИКРОТОЛҚЫНДЫ БЕЛСЕНДЕНДІРУ ЖАҒДАЙЫНДА
3-АЛКИЛТИОПРОПИОН ҚЫШҚЫЛДАРЫНЫҢ СИНТЕЗІН ЗЕРТТЕУ

КР Органикалық синтез және көмір химиясы институты, Караганды

3-меркаптопропион қышқылын микротолқынды белсендендіру жағдайында алкилдеу кезіндегі тиоэфир тобының түзілу реакцияларын зерттеу нәтижелері келтірілген. Микротолқынды белсендендіруді тиоэфирлерді өздеріне сәйкес қышқылдардан синтездеуде колдануға болатыны көрсетілді.

S.D.Fazylov, A. Huchuly, A.B.Boldachevski, G.M.Isabaeva

THE STUDY OF THE SYNTHESIS OF 3-ALKYLTHIOPROPIONIC
ACIDS UNDER MICROWAVE ACTIVATION

Results of studying the formation of thioether groups in the alkylation of 3-mercaptopropionic acid under microwave irradiation are described. It is shown that microwave activation can be successfully applied to obtain thioether from appropriate acids.